

**This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- **BLACK BORDERS**
- **TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- **FADED TEXT**
- **ILLEGIBLE TEXT**
- **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- **COLORED PHOTOS**
- **BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS**
- **GRAY SCALE DOCUMENTS**

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**

⑮ BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENTAMT

⑫ Offenlegungsschrift
⑪ DE 3631071 A1

⑤ Int. Cl. 4:
C07 C 83/00
C 07 C 83/02

⑳ Aktenzeichen: P 36 31 071.8
㉔ Anmeldetag: 12. 9. 88
㉕ Offenlegungstag: 24. 3. 88

Behördeneigentlich

DE 3631071 A1

㉚ Anmelder:
BASF AG, 6700 Ludwigshafen, DE

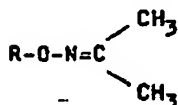
㉚ Erfinder:
Will, Wolfgang, Dr., 6719 Kirchheim, DE; Faust,
Tillmann, Dr., 6714 Weisenheim, DE; Schaefer,
Peter, Dr., 6718 Kirchheim, DE; Hartmann, Horst,
6737 Böhl-Iggelheim, DE

㉞ Verfahren zur Herstellung von O-substituierten Hydroxylamin-Hydrochloriden

Herstellung von O-substituierten Hydroxylamin-Hydrochloriden I



(R = C₁-C₄-Alkyl, C₃-C₄-Alkenyl, C₃-C₄-Halogenalkenyl, Benzyl) durch kontinuierliche Hydrolyse der entsprechenden Acetoximether II



in einer Reaktionskolonne mit 20 bis 60 theoretischen Böden unter laufender Entfernung des hierbei abgespaltenen Acetons mit Chlorwasserstoff und Wasser.

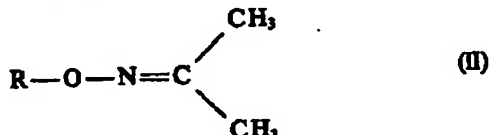
DE 3631071 A1

Patentansprüche

1. Verfahren zur Herstellung von O-substituierten Hydroxylamin-Hydrochloriden der allgemeinen Formel I



in der R eine C₁-C₄-Alkylgruppe, eine C₃- oder C₄-Alkenylgruppe, eine C₃- oder C₄-Halogenalkenylgruppe oder die Benzylgruppe bedeutet, durch Spaltung eines entsprechenden Acetonoximethers der allgemeinen Formel II



dadurch gekennzeichnet, daß man die Spaltung in einer Reaktionskolonne mit mindestens 20 theoretischen Böden unter laufender Entfernung des hierbei abgespaltenen Acetons kontinuierlich mit Chlorwasserstoff und Wasser vornimmt.

2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man die Spaltung mit einer stöchiometrischen Menge von Chlorwasserstoff und Acetonoximether II vornimmt.

3. Verfahren nach den Ansprüchen 1 und 2, dadurch gekennzeichnet, daß man den Chlorwasserstoff in Form von 10 bis 20 gew.-%iger Salzsäure einsetzt.

4. Verfahren nach Ansprüchen 1 und 2, dadurch gekennzeichnet, daß man die Hydrolyse in 1,4-Dioxan als Lösungsmittel, mit 1 bis 1,6 mol Wasser pro Mol Acetonoximether II und unter Einleiten von Chlorwasserstoffgas vornimmt.

Beschreibung

Die vorliegende Erfindung betrifft ein neues Verfahren zur Herstellung von O-substituierten Hydroxylamin-Hydrochloriden der allgemeinen Formel I



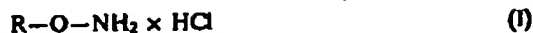
in der R eine C₁-C₄-Alkylgruppe, eine C₃- oder C₄-Alkenylgruppe, eine C₃- oder C₄-Halogenalkenylgruppe oder die Benzylgruppe bedeutet.

Zur Herstellung von O-substituierten Hydroxylaminen sind zahlreiche Methoden bekannt, die jedoch in technischer und wirtschaftlicher Hinsicht nicht befriedigen.

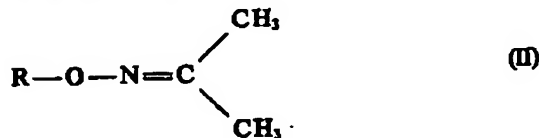
Speziell ist es aus Houben-Weyl, "Methoden der Organischen Chemie", Band 10/1, 4. Auflage, 1971, 1186-1189, bekannt, bestimmte Aldoxim- und Ketoximether mit Mineralsäuren zu den entsprechenden Salzen des O-substituierten Hydroxylamins zu hydrolysieren, jedoch lassen die dabei erhältlichen Ausbeuten zu wünschen übrig.

Der Erfindung lag daher die Aufgabe zugrunde, die für die Synthese von Arzneimitteln und Pflanzenschutzmitteln wichtigen O-substituierten Hydroxylamine I technisch und wirtschaftlich besser zugänglich zu machen.

Demgemäß wurde ein Verfahren zur Herstellung von O-substituierten Hydroxylamin-Hydrochloriden der allgemeinen Formel I



gefunden, in der R eine C₁-C₄-Alkylgruppe, eine C₃- oder C₄-Alkenylgruppe, eine C₃- oder C₄-Halogenalkenylgruppe oder die Benzylgruppe bedeutet, durch Spaltung des entsprechenden Acetonoximethers der allgemeinen Formel II



wobei man erfindungsgemäß die Spaltung in einer Reaktionskolonne mit mindestens 20 theoretischen Böden unter laufender Entfernung des hierbei abgespaltenen Acetons kontinuierlich mit Chlorwasserstoff und Wasser umsetzt.

Der Rest R bedeutet beispielsweise:

- eine C₁-C₄-Alkylgruppe, d. h. Methyl, Ethyl, n-Propyl, iso-Propyl, n-Butyl, iso-Butyl, sec-Butyl und tert-Butyl,
- eine C₃- oder C₄-Alkenylgruppe wie Prop-2-enyl, But-2-enyl und But-3-enyl,
- eine C₃- oder C₄-Halogenalkenylgruppe wie 3-Chlorprop-2-enyl, 2-Chlorprop-2-enyl, 2-Chlorbut-2-enyl, 3-Chlorbut-2-enyl, 2,3-Dichlorprop-2-enyl, 2,3-Dichlorbut-2-enyl, 3-Bromprop-2-enyl, 3-Fluorprop-2-enyl, 2-Bromprop-2-enyl, 2-Fluorprop-2-enyl, 2,3-Dibromprop-2-enyl und 2,3-Dibrombut-2-enyl oder
- die Benzylgruppe.

Die Ausgangsverbindungen II sind bekannt oder nach bekannten Methoden erhältlich, z. B. durch Veretherung des Acetonoxims (DE-OS 29 27 117, EP-A-1 21 701, EP-A-1 58 159).

Zu der Umsetzung der Acetonoximether II zu den O-substituierten Hydroxylamin-Hydrochloriden I ist das folgende zu sagen:

Als Reaktionskolonnen eignen sich besonders Bodenkolonnen aller Bauarten, vor allem Glockenbodenkolonnen, da sich in ihnen die Verweilzeiten auf den Böden gut einstellen lassen. Füllkörperkolonnen kommen auch in Betracht. Die Zahl der theoretischen Böden liegt i. a. zwischen 20 und 60, bevorzugt werden 30 bis 50 theoretische Böden, jedoch ist die Bodenzahl nach oben nur durch wirtschaftliche Überlegungen begrenzt.

Den für die Hydrolyse erforderlichen Chlorwasserstoff setzt man vorzugsweise in stöchiometrischer Menge ein, jedoch ist auch die Verwendung eines Überschusses — etwa bis zu 1 mol je mol Acetonoximether II — möglich.

Verwendet man wäßrige Salzsäure, beträgt deren Konzentration vorzugsweise 10 bis 20, insbesondere 15 bis 20 Gew.-%.

Man kann nach einer besonderen Ausführungsform in Gegenwart von 1,4-Dioxan arbeiten, aus dem sich das Hydroxylamin I gut kristallin gewinnen läßt. Allerdings muß man in diesem Fall so wenig Wasser wie möglich (wenig über 1 mol) und d. h. auch Chlorwasserstoff gasförmig verwenden.

Im übrigen leitet man die Reaktionspartner II, eine Lösung von II, Wasser und Chlorwasserstoff bzw. wäßrige Salzsäure zweckmäßigerweise in den Mittelteil der Kolonne ein und richtet es durch Wahl der Zulaufge-

schwindigkeit und der Heizleistung so ein, daß die mittlere Verweilzeit in der Kolonne 3 bis 4 Stunden beträgt. Für die Einleitungsstelle gilt allgemein die Regel, daß Verbindungen II mit höherem Siedepunkt auf einem höheren Boden zugegeben werden als solche mit niedrigem Siedepunkt. Die Reaktionstemperatur liegt zweckmäßigerweise zwischen 70 und 140°C, so daß man bei Atmosphärendruck arbeiten kann; erforderlichenfalls bei geringem Unterdruck bis ca. 500 mbar oder bei geringem Überdruck bis etwa 3 bar. Das kontinuierlich mit einem Rücklaufverhältnis von z. B. 1 : 5 bis 1 : 50, vorzugsweise 1 : 5 bis 1 : 20, über Kopf abgezogene Aceton kann zur Herstellung von Acetonoximether II wiederverwendet werden.

Im Sumpf der Kolonne fällt eine wäßrige Lösung von O-substituiertem Hydroxylamin-Hydrochlorid I bzw. eine Suspension von I in 1,4-Dioxan an.

Man trägt diese Lösung bzw. Suspension kontinuierlich aus und arbeitet sie, falls erforderlich, wie üblich durch Kristallisation oder Abziehen der Flüssigkeit auf die reinen Verfahrensprodukte I auf.

Hierbei fallen die Verbindungen I in hoher Ausbeute und in einer Reinheit an, die sie unmittelbar für Synthesen einsetzbar machen.

Die O-substituierten Hydroxylamin-Hydrochloride sind wertvolle Zwischenprodukte zur Herstellung von Arzneimitteln und Pflanzenschutzmitteln.

Herstellung der O-substituierten Hydroxylamin-Hydrochloride I

Beispiel 1

Am 30. Boden einer Glockenbodenkolonne mit 60 praktischen Böden und 50 mm Innendurchmesser, die mit einem Dünnschichtverdampfer und einem automatischen Rücklaufteiler ausgestattet ist, wurden pro h 131,2 g Acetonoximethylether in 237,5 g 1,4-Dioxan, 31,3 g Wasser und 47,3 g Chlorwasserstoff zudosiert. Aceton wurde bei einem Rücklaufverhältnis von 1 : 15 über Kopf abgenommen und das Dioxan-Produkt-Gemisch als Sumpf. Letzteres wurde abgesaugt und der Feststoff im Vakuum getrocknet. Man erhielt 123,0 g/h (97% Ausbeute) Ethoxyaminhydrochlorid (Verbindung 1), Fp. 133°C.

Beispiel 2

In der vorstehend beschriebenen Anlage wurden am 50. Boden 139,9 g/h Acetonoxim-trans-crotylether und 315 g/h 1,4-Dioxan, am 20. Boden 40,1 g/h Chlorwasserstoff und am 30. Boden 25,8 g/h Wasser zudosiert. Aceton wurde bei einem Rücklaufverhältnis von 1 : 16 über Kopf abgenommen. Nach dem Auskühlen wurde das Produkt abgesaugt und im Vakuum getrocknet.

Man erhielt 126,4 g/h (93% Ausbeute) trans-Crotylamin-hydrochlorid (Verbindung 2), Fp. 169°C.

Analog zu Beispiel 1 und 2 wurden die in Tabelle 1 aufgeführten O-substituierten Hydroxylamin-Hydrochloride aus den entsprechenden Acetonoximen II erhalten:

Tabelle 1



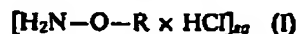
Verbindung	R	Fp. (°C)	Ausbeute %
3	CH ₃	150	96
4	(CH ₂) ₂ CH ₃	154	95
5	(CH ₂) ₃ CH ₃	153	93
6	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	129	92
7	(CH ₂) ₄ CH ₃	149	91
8	CH ₂ CH=CH ₂	168	94
9	trans-CH ₂ -CH=CHCl	180	92
10	CH ₂ C(CH ₃)=CH ₂	165	91
11	CH ₂ C ₆ H ₅	225	91

Beispiel 3

In die in Beispiel 1 beschriebene Glockenbodenkolonne wurden am 10. Boden 113,3 g/h Acetonoximethylether und am 40. Boden 262,8 g/h 18%ige wäßrige Salzsäure zudosiert. Aceton wurde bei einem Rücklaufverhältnis von 1 : 8 über Kopf abgenommen, die wäßrige Lösung des Produkts als Sumpf. Man erhielt 300,9 g/h einer 35%igen Lösung von Methoxyaminhydrochlorid (Verbindung 3) (= 105,3 g/h Trockensubstanz, 97% Ausbeute).

Analog zu Beispiel 3 wurden die in Tabelle 2 aufgeführten O-substituierten Hydroxylamine I in Form ihrer Hydrochloride in wäßriger Lösung aus den entsprechenden Acetonoximethern II erhalten:

Tabelle 2



Verbindung	R	Ausbeute %
1	CH ₂ CH ₃	97
4	CH ₂ CH ₂ CH ₃	95
8	CH ₂ CH=CH ₂	93

- Leerseite -